

New bis(1H-indol-3-yl) maleinimide derivs. - are inhibitors of protein kinase C for treatment of cardiovascular, CNS and immune system disorders

Publication number: DE3914764

Publication date: 1990-11-08

Inventor: BARTH HUBERT DR (DE); HARTENSTEIN JOHANNES DR (DE); BETCHE HANS-JUERGEN DR (DE); SCHAECHTELE CHRISTOPH DR (DE); RUDOLPH CLAUS DR (DE); OSSWALD HARTMUT PROF DR (DE); GOEDECKE AG (DE)

Applicant:

Classification:

- international:

C07D403/14; C07D491/04; C07D491/056; C07D519/00; C07D403/00; C07D491/00; C07D519/00; (IPC1-7) C07D403/04; C07D403/14; C07D405/04; C07D405/14; C07D491/056

- european:

C07D403/14; C07D491/04; C07D519/00

Application number: DE19893914764 19890505

Priority number(s): DE19893914764 19890505

Also published as:

DD297970 (A5)
HU207727 (B)

Report a data error here

Abstract of DE3914764

Maleinimides of formula (I) and their salts are new. R1 and R2 are each H, optionally branched 1-18C alkyl, benzyl (optionally substituted by not more than 3 of 1-4C alkyl, 1-4C alkoxy or halogen), not more than 12C aminoalkyl (optionally N-substituted by benzyl or 1-4C) alkyl or in which the N-substituents form a 3-6C heterocyclic ring (in which the alkylene chain of 1-4C alkyl residues are optionally substituted by OH or 1-4C alkoxy), not more than 6C epoxyalkyl, not more than 6C alkoxy-carbonylalkyl, -CH2-CO-NR11R12 (R11 and R12 each are H, 1-6C alkyl or benzyl), haloalkyl or hydroxyalkyl each optionally substituted by halogen, optionally not less than 2 OH group-substd. not more than 6C alkoxyalkyl, 1-4C acyl or a glycoside residue. R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9 and R10 are each H, 1-4C alkyl, 1-4C alkoxy, 1-4C acyloxy, halogen, nitro, amino (optionally substituted by not more than 2 of benzyl or 1-4C alkyl), benzyloxy, hydroxy, not more than 12C aminoalkoxy (optionally N-substituted by not more than 2 of benzyl and 1-4C alkyl) or forming a 3-6C heterocyclic ring (optionally substituted by 1-4C alkyl, OH, 1-4C alkoxy or CF3) or 2 of the groups together form methylenedioxy. Provisos are that R1-R10 are not all H and that when R4 and R9 are both OH the rest are not all H. USE/ADVANTAGE - Treatment of cardiovascular disorders i.e. thrombosis, arteriosclerosis, hypertension, inflammatory disorders, allergic disorders, cancer, certain degenerative disorders of the CNS and treatment of the immune system (claimed).

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

[5]

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

①2 **Offenlegungsschrift**
①1 **DE 39 14764 A1**

②1 Aktenzeichen: P 39 14 764.9
②2 Anmeldetag: 5. 5. 89
④3 Offenlegungstag: 8. 11. 90

⑤1 Int. Cl. 5:
C 07 D 403/14

C 07 D 491/056
C 07 D 403/04
C 07 D 405/04
C 07 D 405/14

DE 3914764 A1

⑦1 Anmelder:
Gödecke AG, 1000 Berlin, DE

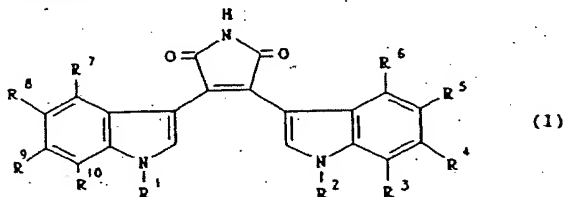
⑦2 Erfinder:
Barth, Hubert, Dr., 7830 Emmendingen, DE;
Hartenstein, Johannes, Dr., 7801 Stegen, DE;
Betsche, Hans-Jürgen, Dr., 7801 Vörsstetten, DE;
Schächtele, Christoph, Dr., 7800 Freiburg, DE;
Rudolph, Claus, Dr., 7801 Vörsstetten, DE; Oßwald,
Hartmut, Prof. Dr., 7808 Waldkirch, DE

⑤6 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht zu ziehende Druckschriften:

DE-Z: Angew. Chem. 92, 1980, Nr.6, S.463;
- GB-Z: Tetrahedron 44, 1988, S.2887;
- GB-Z: Tetrahedron Letters 26, 1985, S.4011;
- GB-Z: Tetrahedron Letters 26, 1985, S.4015;
- GB-Z: Journal of the Chemical Society, Chem.
Comm., 1978, S.800,801;
- JP-Z: Journal of Antibiotics 39, 1986, S.1072;
- JP-Z: Journal of Antibiotics 38, 1985, S.1437;

⑤4 Maleinimid-Derivate und deren Verwendung als Arzneimittel

Die Erfindung betrifft neue Bis-(1H-indol-3-yl)maleinimid-Derivate der allgemeinen Formel I,

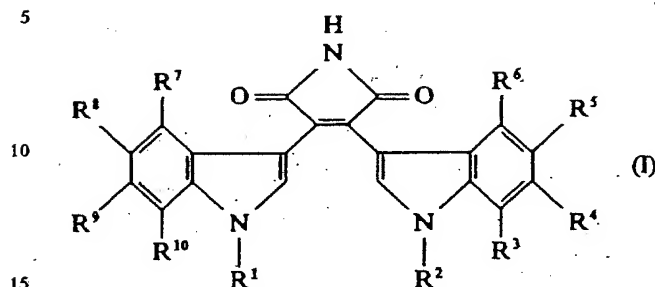


Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen und deren Verwendung zur Behandlung von Herz- und Gefäßkrankheiten wie Thrombosen, Arteriosklerose, Hypertension, von Entzündungsprozessen, Allergien, Krebs und bestimmten degenerativen Schäden des Zentralnervensystems sowie von Krankheiten des Immunsystems.

DE 3914764 A1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft neue Bis-(1H-indol-3-yl)maleinimid-Derivate der allgemeinen Formel I,



in welcher R¹ und R² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 18 C-Atomen, eine unsubstituierte oder mit bis zu drei C₁-4-Alkylgruppen, C₁-4-Alkoxygruppen oder Halogenatomen substituierte Benzylgruppe, eine Aminoalkylgruppe mit bis zu 12 C-Atomen, die am Stickstoffatom unsubstituiert oder mono- oder disubstituiert durch Benzyl- oder Alkylreste mit 1 bis 4 C-Atomen ist, oder bei der die Substituenten zusammen mit dem Stickstoffatom einen heterozyklischen Ring mit 3 bis 6 C-Atomen bilden, wobei die Alkylkette durch weitere C₁-4-Alkylreste, eine Hydroxygruppe oder eine C₁-4-Alkoxygruppen substituiert sein kann, einen Epoxyalkylrest mit bis zu 6 C-Atomen, einen Alkoxy-carbonylalkylrest mit bis zu 6 C-Atomen, einen Rest —CH₂—CO—NR¹¹R¹², bei dem R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 C-Atomen oder eine Benzylgruppe stehen, einen Halogenalkyl- oder Hydroxyalkylrest, der gegebenenfalls mit einem Halogenatom substituiert sein kann, oder einen gegebenenfalls mit bis zu drei Hydroxygruppen substituierten Alkoxyalkylrest mit jeweils bis zu 6 C-Atomen, eine Acylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen, oder einen Glycosidrest bedeuten, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-4-Alkyl, C₁-4-Alkoxy, C₁-4-Acyloxy, Halogen, eine Nitrogruppe, eine unsubstituierte oder durch Benzyl oder Alkylreste mit 1 bis 4 C-Atomen mono- oder disubstituierte Aminogruppe, eine Benzyl-oxygruppe, eine Hydroxygruppe, eine Aminoalkoxygruppe mit bis zu 12 C-Atomen, die am Stickstoffatom unsubstituiert oder mono- oder disubstituiert durch Benzyl- oder Alkylreste mit 1 bis 4 C-Atomen sein kann oder bei der die Substituenten zusammen mit dem Stickstoffatom einen heterozyklischen Ring mit 3 bis 6 C-Atomen bilden, wobei die Alkylkette durch weitere C₁-4-Alkylreste, eine Hydroxygruppe oder eine C₁-4-Alkoxygruppe substituiert sein kann, eine Trifluormethylgruppe oder zwei benachbarte Reste zusammen eine Methylendioxygruppe bedeuten, mit der Maßgabe, daß nicht alle Reste R¹ bis R¹⁰ gleich Wasserstoff sind oder, wenn R⁴ bzw. R⁴ und R⁹ gleich Hydroxyl sind, alle übrigen Reste nicht gleich Wasserstoff sind, und deren pharmakologisch unbedenkliche Salze sowie Arzneimittel mit einem Gehalt an mindestens einer der Verbindungen I.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in welcher R¹ und R² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen, eine Aminoalkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen in der Alkylgruppe, die an der Alkylgruppe durch Alkoxygruppen mit 1 bis 4 C-Atomen substituiert sein kann, und die am Stickstoffatom unsubstituiert oder mono- oder disubstituiert durch Alkylreste mit 1 bis 4 C-Atomen sein kann, bedeuten, R³, R⁶, R⁷ und R¹⁰ Wasserstoff bedeuten und R⁴, R⁵, R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-4-Alkyl, C₁-4-Alkoxy, Halogen, eine Benzyl-oxygruppe, eine Hydroxygruppe, eine Aminoalkoxygruppe mit 1 bis 4 C-Atomen in der Alkylgruppe, die an der Alkylgruppe durch Alkoxygruppen mit 1 bis 4 C-Atomen substituiert sein kann, und die am Stickstoffatom unsubstituiert oder mono- oder disubstituiert durch Alkylreste mit 1 bis 4 C-Atomen sein kann, bedeuten oder zwei benachbarte Reste R⁴, R⁵, R⁸ und R⁹ bedeuten zusammen eine Methylendioxygruppe.

Bevorzugt sind auch Bis-(1H-indol-3-yl)maleinimide der allgemeinen Formel I, in denen R¹ und/oder R² Wasserstoff, Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Benzyl-, Acetyl-, Methoxycarbonylmethyl-, 2-Methoxyethyl-, 2-Aminoethyl-, 3-Aminopropyl-, 1-Amino-2-propyl-, 2-Dimethylaminoethyl-, 3-Dimethylamino-1-propyl-, 3-Dimethylamino-2-propyl-, 2-Diethylaminoethyl-, 2-(N-Benzyl-N-methylamino)ethyl-, 3-(N-Benzyl-N-methylamino)propyl-, 3-Dimethylamino-2-hydroxy-1-propyl-, 2-Piperidinoethyl-, 3-Piperidinopropyl-, 2-Pyrrolidinoethyl-, 3-Pyrrolidinopropyl-, 2-Morpholinoethyl-, 3-Morpholinopropyl-, Pyrrolidin-2-ylmethyl-, N-Methyl-pyrrolidin-2-ylmethyl-, Glucosyl-, Rhamnosyl-, Ribosyl-, Deoxyribosyl-, Aminoglycosyl-, 3-Hydroxypropyl-, 2-Carboxyethyl-, 2-Dimethylaminoethylcarbonyl-, Dimethylaminomethylcarbonyl-, 2-Hydroxyethoxymethyl-, (2-Hydroxy-1-hydroxymethyl)ethoxymethyl- oder (3-Hydroxy-1-hydroxymethyl)propoxymethylgruppen bedeuten und R⁵ und/oder R⁸ Wasserstoff, Chlor, Brom, Fluor oder Trifluormethyl-, Methyl-, Ethyl-, Hydroxy-, Benzyl-oxy-, Methoxy-, 2-Aminoethoxy-, 3-Aminopropoxy-, 1-Amino-2-propoxy-, 2-Dimethylaminoethoxy-, 3-Dimethylamino-1-propoxy-, 3-Dimethylamino-2-propoxy-, 2-Diethylaminoethoxy-, 2-[N-Benzyl-N-methylamino]ethoxy-, 3-[N-Benzyl-N-methylamino]propoxy-, 3-Dimethylamino-2-hydroxy-1-propoxy-, 2-Piperidinoethoxy-, 3-Piperidinopropoxy-, 2-Pyrrolidinoethoxy-, 3-Pyrrolidinopropoxy-, 2-Morpholinoethoxy-, 3-Morpholino-propoxy-, 2-Piperazinoethyl-, 3-Piperazinopropyl-, Pyrrolidin-2-ylmethoxy- oder N-Methyl-pyrrolidin-2-ylmethoxygruppen oder R⁴ und R⁵ und/oder R⁸ und R⁹ zusammen eine Methylendioxygruppe darstellen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, einschließlich der Verbindungen, bei denen R¹ bis R¹⁰ Wasserstoff oder bei denen R⁴ bzw. R⁴ und R⁹ gleich Hydroxyl und die übrigen Reste R¹ bis R¹⁰ Wasserstoff sind, zur Herstellung von Arzneimitteln für

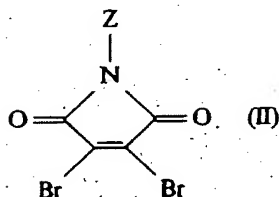
die Prävention oder Behandlung von Krankheiten, bei denen die Hemmung der Proteinkinase C von Bedeutung ist.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Arzneimittel enthaltend neben üblichen Hilfs- und Zusatzstoffen Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, einschließlich der Verbindungen, bei denen R¹ bis R¹⁰ Wasserstoff oder bei denen R⁴ bzw. R⁴ und R⁹ gleich Hydroxyl und die übrigen Reste R¹ bis R¹⁰ Wasserstoff sind.

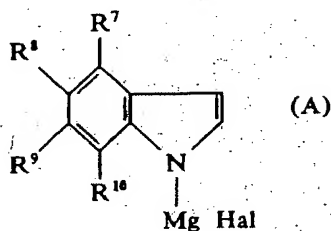
Die Darstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 erfolgt in Analogie zu den in der Literatur beschriebenen Verfahren (Tetrahedron 1988, 44, 2887; Tetrahedron Lett. 1985, 4015; EP-A-02 69 025) oder durch geeignete Abwandlungen dieser Verfahren.

Dieses Verfahren sind dadurch gekennzeichnet, daß man entweder

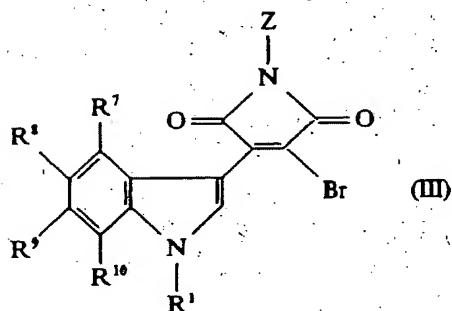
A) ein Dibrommaleinimid der allgemeinen Formel II,



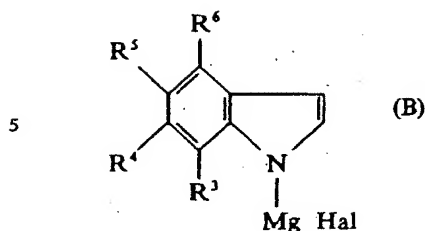
in welcher Z eine geeignete abspaltbare Schutzgruppe ist, mit einem Indol-Grignardreagenz der allgemeinen Formel A,



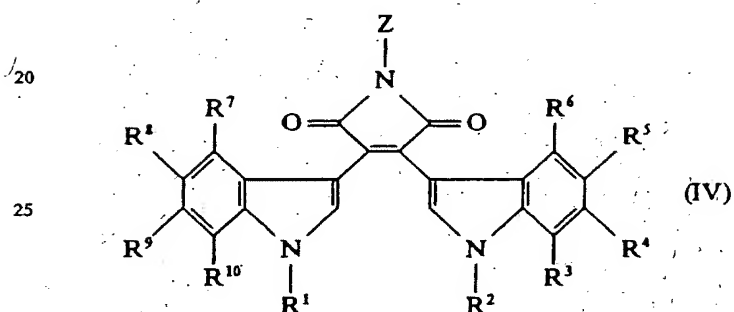
in welcher R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ die oben genannte Bedeutung haben, nicht jedoch Hydroxy oder Acyloxy sind, nach an sich bekannten Methoden umgesetzt, und das erhaltene Produkt der allgemeinen Formel III,



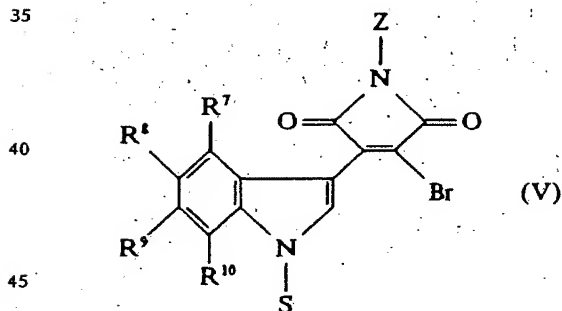
bei der R¹ Wasserstoff bedeutet, gegebenenfalls am Indolstickstoff mit einem Alkylierungsmittel R¹-X, wobei R¹ mit Ausnahme von Wasserstoff die oben genannten Bedeutungen hat, nicht jedoch funktionelle Gruppen, enthält, die die nachfolgenden Umsetzungen stören würden, und X für eine leicht austretende Gruppe wie Chlor oder Brom steht, in an sich bekannter Weise alkyliert, wobei ein Produkt der allgemeinen Formel III erhalten wird, bei dem R¹ verschieden von Wasserstoff ist, und anschließend Produkt III mit einem Indolgrignardreagenz der allgemeinen Formel (B),



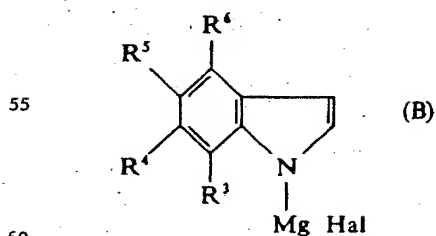
15 in welcher R^3 , R^4 , R^5 und R^6 die oben genannte Bedeutung haben, nicht jedoch Hydroxy oder Acyloxy sind, umgesetzt und gegebenenfalls anschließend mit einem Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel R^2-X , in der R^2 mit Ausnahme von Wasserstoff und X die oben genannten Bedeutungen haben, alkyliert zu einem Produkt der allgemeinen Formel IV,



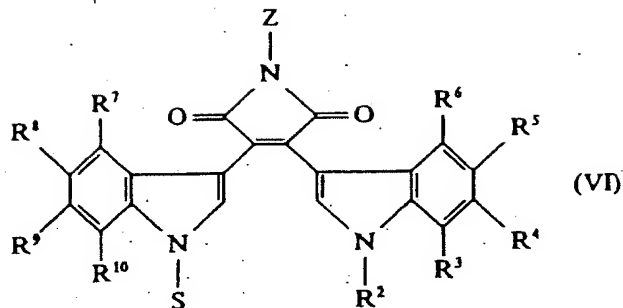
35 wonach man die substituierte Imidgruppe in die unsubstituierte Imidgruppe der Verbindung der allgemeinen Formel I überführt, oder
B) ein Produkt der allgemeinen Formel V



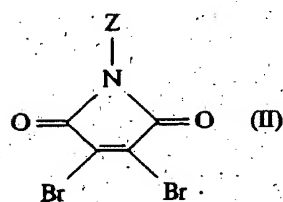
50 bei der S und Z eine geeignete abspaltbare Schutzgruppe bedeuten, mit einem Indolgrignardreagenz der allgemeinen Formel (B)



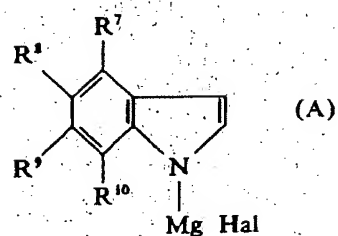
65 in welcher R^3 , R^4 , R^5 und R^6 die oben genannte Bedeutung haben, nicht jedoch Hydroxy oder Acyloxy sind, umgesetzt und gegebenenfalls anschließend mit einem Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel R^2-X , in der R^2 mit Ausnahme von Wasserstoff und X die oben genannte Bedeutung haben, alkyliert zu einem Produkt der allgemeinen Formel VI



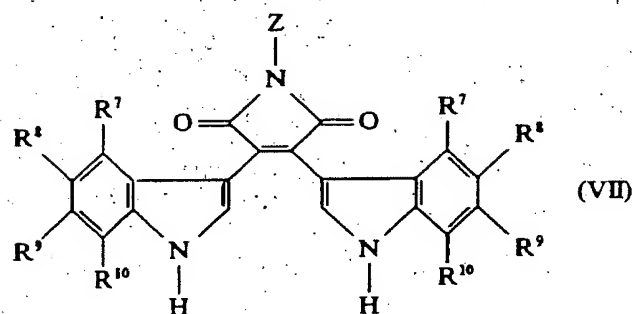
wonach man die geschützte Indolgruppe in die freie Indolgruppe und die substituierte Imidgruppe in die unsubstituierte Imidgruppe der Verbindung der allgemeinen Formel I überführt, wobei R¹ für Wasserstoff steht, und R² bis R¹⁰ die oben genannte Bedeutung haben, oder
C) ein Dibrommaleinimid der allgemeinen Formel II



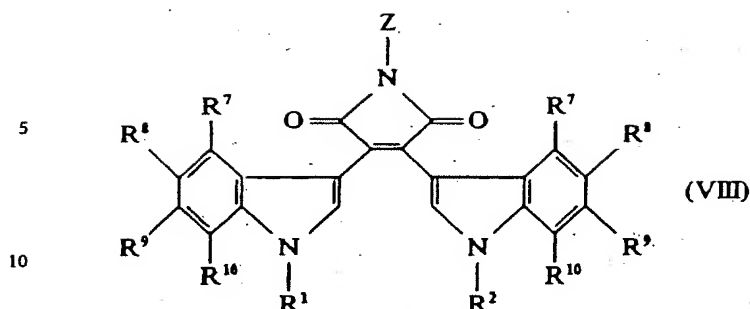
in welcher Z eine geeignete abspaltbare Schutzgruppe ist, mit einem Überschuß an Indolgrignardreagenz der allgemeinen Formel (A)



in welcher R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ die oben genannte Bedeutung haben, nicht jedoch Hydroxy oder Acyloxy sind, umsetzt und das erhaltene Produkt der allgemeinen Formel VII



gegebenenfalls am Indolstickstoff mit einem Alkylierungsmittel R¹-X, wobei R¹ mit Ausnahme von Wasserstoff die oben genannten Bedeutungen hat und X für eine leicht austretende Gruppe wie Chlor oder Brom steht, alkyliert, wobei ein Produkt der allgemeinen Formel VIII



erhalten wird, bei der R^1 verschieden von Wasserstoff und R^2 gleich Wasserstoff und R^7 bis R^{10} eine der oben genannten Bedeutungen besitzen, nicht jedoch für Hydroxyl oder Acyloxy stehen.

Produkte der allgemeinen Formel VIII, in denen R^1 verschieden von Wasserstoff ist und R^2 gleich Wasserstoff ist, können mit einem Alkylierungsmittel R^2-X , wobei R^2 mit Ausnahme von Wasserstoff die oben genannten Bedeutungen hat und von R^1 verschieden ist und X für eine leicht austretende Gruppe wie Chlor oder Brom steht, zu einem Produkt der allgemeinen Formel VIII umgesetzt werden, wobei R^1 ungleich R^2 und beide Reste verschieden von Wasserstoff sind.

Nach Überführung der substituierten Imidgruppe in VII bzw. VIII in die freie Imidgruppe gelangt man zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R^1 bis R^{10} die oben genannten Bedeutungen besitzen und R^3 gleich R^{10} , R^4 gleich R^9 , R^5 gleich R^8 und R^6 gleich R^7 sind.

Symmetrisch substituierte Bisindolylmaleinimide der allgemeinen Formel I, bei der R^1 und R^2 Wasserstoff sind, und R^3 gleich R^{10} , R^4 gleich R^9 , R^5 gleich R^8 , R^6 gleich R^7 sind und die oben angegebenen Bedeutungen haben, nicht jedoch Hydroxyl oder Acyloxy sind, können auch durch Umsetzung von Dibrommaleinimid mit einem Überschuß an Indolgrignardreagenz der allgemeinen Formel A erhalten werden.

Die in den Verfahren A bis C beschriebene Überführung der substituierten Imide in die freien Imide kann in Analogie zu den in der Literatur beschriebenen Verfahren erfolgen. Bedeutet Z z. B. Methyl, so wird durch Umsetzung mit einer Lösung von Kaliumhydroxid in Wasser/Methanol und anschließendem Ansäuern zunächst das entsprechende cyclische Anhydrid hergestellt und dieses durch Erhitzen mit Ammoniumacetat oder ethanolschwerer Ammoniaklösung in das freie Imid übergeführt (Tetrahedron 44, 1988, 2887).

Bedeutet Z z. B. Benzyloxymethyl, so wird die Überführung ins freie Imid durch Hydrierung über Palladium/Kohle durchgeführt (Tetrahedron Lett. 26, 1985, 4015).

Als Schutzgruppe S in Verfahren B eignen sich besonders die tert.-Butoxycarbonylgruppe (BOC-Gruppe), der p-Toluolsulfonsäurerest (Tosyl-Rest) und die Trimethylsilylethoxymethylgruppe (SEM-Gruppe). Die BOC-Gruppe und der Tosylrest werden bei der Überführung des substituierten Imids ins freie Imid abgespalten, die SEM-Gruppe kann mit Tetra-n-butylammoniumfluorid leicht abgespalten werden (J. Org. Chem. 49, 1984, 205).

Zur Durchführung der Alkylierungen nach Verfahren A bis C mit Verbindungen R^1-X bzw. R^2-X besonders geeignete Basen sind Hydride, Carbonate, Amide, Hydroxide, Oxide oder Alkoxide der Alkali- oder Erdalkalimetalle oder lithiorganische Verbindungen. Als Lösungsmittel eignen sich insbesondere dipolare aprotische Lösungsmittel wie Aceton, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran. Die Glycosidierung erfolgt unter Verwendung geeigneter O-acylierter Glycosylhalogenide.

Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen R^1 und/oder R^2 einen Alkoxycarbonylalkylrest bedeuten, können nach Verfahren A bis C, ausgehend von N-Benzyloxymethyldibrommaleinimid und unter Verwendung geeigneter Alkoxycarbonylalkylhalogenide hergestellt werden. Die Alkylierung erfolgt in diesem Falle nach Durchführung der Reaktion mit dem Indolgrignardreagenz. Durch Reaktion an der Alkoxycarbonylgruppe mit geeigneten Aminen können hieraus nach an sich bekannten Methoden die entsprechenden Amide hergestellt werden.

Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen R^1 und/oder R^2 einen Halogenalkylrest bedeuten, werden aus den entsprechenden Hydroxyalkylverbindungen nach an sich bekannten Methoden zur Überführung eines Alkohols in ein Halogenid hergestellt.

Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen R^1 und/oder R^2 gleich Acyl bedeutet, werden aus den Verbindungen der allgemeinen Formel I mit R^1 und/oder R^2 gleich Wasserstoff durch Acylierung unter Verwendung eines geeigneten Acylhalogenids oder Anhydrids in einem geeigneten Lösungsmittel wie z. B. Pyridin hergestellt.

Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen R^1 und/oder R^2 einen Epoxyalkylrest bedeutet, werden aus Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei der R^1 und/oder R^2 gleich Wasserstoff sind und R^3 bis R^{10} die angegebene Bedeutung besitzen, nicht jedoch für Hydroxyl stehen, durch Umsetzung mit einem geeigneten Halogenepoxyalkan hergestellt. Erfolgt die Umsetzung von Halogenepoxyalkanen mit Verbindungen der allgemeinen Formel VI oder VII und steht Z für Methyl, so wird der Epoxidring bei der Überführung des substituierten Imids ins freie Imid unter Bildung von vicinalen Diolen geöffnet und man erhält Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen R^1 und/oder R^2 für einen Dihydroxyalkylrest steht. Der Epoxidring kann auch vor der Abspaltung der Schutzgruppe Z mit Aminen geöffnet werden. Nach Überführung der substituierten Imidgruppe in die freie Imidgruppe erhält man Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher R^1 und/oder R^2 für einen Aminoalkoxyalkylrest stehen.

Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher einer oder bis zu vier der Reste R^3 bis R^{10} für eine

Hydroxygruppe stehen, können in an sich bekannter Weise durch Etherspaltung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher einer oder mehrere der Reste R^3 bis R^{10} für eine C_1-C_4 -Alkoxygruppe stehen, hergestellt werden.

Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher einer oder bis zu vier der Reste R^3 bis R^{10} für eine unsubstituierte oder substituierte Aminoalkoxygruppe bzw. Acyloxygruppe stehen, können in an sich bekannter Weise durch Aminoalkylierung bzw. Acylierung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher einer oder bis zu vier der Reste R^3 bis R^{10} für eine Hydroxylgruppe stehen, hergestellt werden.

Verbindungen der allgemeinen Formel I, die ein chirales Zentrum aufweisen, können als Stereoisomerengemische oder in Form der Enantiomeren verwendet werden. Die Enantiomeren können nach den für optische Trennungen von Stereoisomeren verwendeten üblichen Verfahren erhalten werden.

Basische Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche ein basisches Zentrum an mindestens einem der Reste R^1 bis R^{10} aufweisen, werden zum Zwecke der Reinigung und aus galenischen Gründen bevorzugt in kristalline, pharmakologisch verträgliche Salze übergeführt. Die Salze werden in üblicher Weise durch Neutralisation der Basen mit entsprechenden anorganischen oder organischen Säuren erhalten. Als Säuren kommen z. B. Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Bromwasserstoffsäure, Essigsäure, Weinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Salicylsäure, Ascorbinsäure, Malonsäure, Fumarsäure, Oxalsäure oder Bernsteinsäure in Frage. Die Säureadditionssalze werden in der Regel in an sich bekannter Weise durch Mischen der freien Base oder deren Lösungen mit der entsprechenden Säure oder deren Lösungen in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise einem niederen Alkohol wie Methanol, Ethanol oder 2-Propanol oder einem niederen Keton wie Aceton oder 2-Butanon oder einem Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, erhalten.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind potente Inhibitoren von Proteinkinasen wie der Proteinkinase C. So zeigt z. B. die Verbindung von Beispiel 1 im Enzym-Assay der mit Phosphatidylserin und Diacylglycerol aktivierten Proteinkinase C eine 50%ige Inhibierung bei einer Konzentration von $0,14 \mu\text{mol/Liter}$. Der Versuch wurde gemäß EP-A-02 55 126 (Hemmung von Proteinkinase C) durchgeführt.

Die Proteinkinase C spielt für die intracelluläre Signaltransduktion eine wichtige Schlüsselrolle und ist eng mit der Regulation von kontraktile, sekretorischen und proliferativen Prozessen verknüpft. Aufgrund dieser Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Herz- und Gefäßkrankheiten wie Thrombosen, Arteriosklerose, Hypertension, von Entzündungsprozessen, Allergien, Krebs und bestimmten degenerativen Schäden des Zentralnervensystems sowie von Krankheiten des Immunsystems verwendet werden. Die Verbindungen können in der jeweils geeigneten Formulierung enteral oder parenteral in Dosen von 1 bis 500 mg/kg , bevorzugt 1 bis 50 mg/kg verabreicht werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können in flüssiger oder fester Form oral oder parenteral appliziert werden. Als Injektionslösung kommt vor allem Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionslösungen üblichen Zusätze wie Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler oder Puffer enthält. Derartige Zusätze sind z. B. Tartrat- und Citrat-Puffer, Ethanol, Komplexbildner (wie Äthylendiamintetraessigsäure und deren nicht-toxische Salze) sowie hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyäthylenoxid) zur Viskositätsregulierung. Feste Trägerstoffe sind z. B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, höher molekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette, feste hochmolekulare Polymere (wie Polyäthylenglykol); für orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls zusätzliche Geschmacks- und/oder Süßstoffe enthalten.

Die folgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung:

Beispiel 1

2-(1H-Indol-3-yl)-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-maleinimid

$0,3 \text{ g}$ ($0,87 \text{ mmol}$) 2-(1H-Indol-3-yl)-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)maleinsäureanhydrid und 15 g Ammoniumacetat werden 30 min. auf 140°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung mit viel Wasser verrührt, der rote Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gut ausgewaschen und im Vakuum bei $0,1 \text{ Torr}$ und 120°C getrocknet. Man erhält $0,25 \text{ g}$ (83%) rotes Produkt vom Schmelzpunkt 210°C (zers.). RF = $0,40$ (Toluol : Ethanol = $10 : 2$).

Das als Ausgangsmaterial verwendete 2-(1H-Indol-3-yl)-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)maleinsäureanhydrid wird wie folgt hergestellt: $0,5 \text{ g}$ ($1,4 \text{ mmol}$) 2-(1H-Indol-3-yl)-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-N-methylmaleinimid und eine Lösung von 10 g Kaliumhydroxid in 100 ml Methanol/Wasser ($1 + 1$) werden 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die rote Reaktionsmischung mit halbkonz. Salzsäure angesäuert und mit Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das Extraktionsmittel am Rotavapor entfernt und der Rückstand mit wenig Toluol verrieben. Das rote Produkt wird abgesaugt und im Vakuum bei $0,1 \text{ Torr}$ und 70°C getrocknet. Man erhält $0,38 \text{ g}$ (79%) rote Kristalle vom Schmelzpunkt 234°C (zers.). RF = $0,60$ (Toluol : Ethanol = $10 : 1$).

Das als Ausgangsmaterial verwendete 2-(1H-Indol-3-yl)-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-N-methylmaleinimid wird wie folgt hergestellt:

Eine Lösung von $9,1 \text{ mmol}$ Ethylmagnesiumbromid in 10 ml Tetrahydrofuran wird mit einer Lösung von $1,1 \text{ g}$ ($9,1 \text{ mmol}$) Indol in 10 ml Tetrahydrofuran versetzt. Man rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur, versetzt mit einer Lösung von $1,2 \text{ g}$ ($3,7 \text{ mmol}$) 2-Brom-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-N-methylmaleinimid in 10 ml Tetrahydrofuran und erhitzt 4 Stunden unter Rückfluß. Man läßt abkühlen, zersetzt die Reaktionsmischung mit einer gesättigten Lösung von Ammoniumchlorid in Wasser und extrahiert mit Essigester. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat

wird der Essigester am Rotavapor entfernt und der Rückstand an Kieselgel (Merck Art. 7734) flash chromatographiert, als Elutionsmittel wird eine Mischung aus Toluol und Ethanol (10+0,5) verwendet. Zuerst werden nicht umgesetzte Ausgangsprodukte eluiert, dann das gewünschte Produkt. Die produkthaltigen Fraktionen werden vereinigt, das Elutionsmittel wird abgezogen und der Rückstand mit wenig Toluol/Petrolether verrieben. Man erhält nach dem Absaugen und Trocknen im Vakuum (0,1 Torr/70°C) 0,6 g rote Kristalle (45%) vom Schmelzpunkt 205°C. RF = 0,32 (Toluol + Ethanol = 10 + 2).

Das als Ausgangsmaterial verwendete 2-Brom-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-N-methylmaleinimid wird wie folgt hergestellt:

1,4 g (5 mmol) 2-Brom-3-(1H-indol-3-yl)maleinimid werden in 20 ml Dimethylformamid gelöst und unter Stickstoff vorsichtig mit 0,3 g Natriumhydrid (80%ige Suspension in Paraffinöl) versetzt. Man rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur weiter, versetzt mit einer Lösung von 1,6 g (11,2 mmol) Methyljodid in 5 ml Dimethylformamid und erwärmt 6 Stunden auf 60°C. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum abdestilliert und der Rückstand mit Wasser verrieben. Der orangefarbene Niederschlag wird abgesaugt und aus wenig Methanol kristallisiert.

Man erhält 1,3 g (81%) orangefarbene Kristalle vom Schmelzpunkt 167°C. RF = 0,48 (Hexan : Ethylacetat = 1 : 1).

Das als Ausgangsmaterial verwendete 2-Brom-3-(1H-indol-3-yl)-maleinimid wird wie folgt erhalten:

Eine Lösung von 49,3 mmol Ethylmagnesiumbromid in 30 ml Tetrahydrofuran wird mit einer Lösung von 5,8 g (49,5 mmol) Indol in 50 ml Toluol versetzt. Man rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur, tropft dann langsam eine Lösung von 2,5 g (9,8 mmol) Dibrommaleinimid in 20 ml Tetrahydrofuran/50 ml Toluol hinzu und erhitzt 30 Stunden unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung mit einer gesättigten Lösung von Ammoniumchlorid in Wasser zersetzt, die Produkte werden mit Essigester extrahiert und die organische Phase wird schließlich über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Einengen wird der rote Rückstand mit wenig Dichlormethan verrieben, abgesaugt und im Vakuum bei 0,1 Torr und 70°C getrocknet. Man erhält 2,2 g (75%) orangefarbenes Produkt vom Schmelzpunkt 196°C. RF = 0,35 (Hexan : Ethylacetat = 1 : 1).

Beispiel 2

2,3-Bis-(1-methyl-1H-indol-3-yl)maleinimid

0,15 g (0,42 mmol) 2,3-Bis-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-maleinsäureanhydrid und 50 ml mit Ammoniak gesättigter Ethanol werden in einem Autoklaven 4 Stunden auf 140°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung zur Trockene eingeengt und der Rückstand mit Wasser verrieben. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, gut mit Wasser ausgewaschen und im Vakuum bei 0,1 Torr/120°C getrocknet.

Man erhält 92,2 mg (61%) rotes Produkt vom Schmelzpunkt 335°C. RF = 0,22 (Toluol : Ethanol = 10 : 1).

Das als Ausgangsmaterial verwendete 2,3-Bis-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-maleinsäureanhydrid wird wie folgt erhalten:

2,0 g (5,4 mmol) 2,3-Bis-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-N-methylmaleinimid und 100 ml einer Lösung von 10 g Kaliumhydroxid in 20 ml Wasser/80 ml Ethanol werden 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionslösung mit konz. Salzsäure vorsichtig angesäuert, wobei ein roter Niederschlag ausfällt. Der Niederschlag wird abgesaugt, gut mit Wasser ausgewaschen und schließlich im Vakuum bei 0,1 Torr/80°C getrocknet. Man erhält 1,6 g (86%) rotes Produkt vom Schmelzpunkt 290–292°C. RF = 0,54 (Toluol : Ethanol = 10 : 1).

Das als Ausgangsmaterial verwendete 2,3-Bis-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-N-methylmaleinimid wird wie folgt erhalten:

Eine Mischung aus 5,5 g (16,1 mmol) 2,3-Bis-(1H-indol-3-yl)-N-methylmaleinimid (Tetrahedron 44, 1988, 2887), 100 ml Tetrahydrofuran und 50 ml Dimethylformamid wird unter Stickstoff portionsweise mit 1,0 g (33,3 mmol) Natriumhydrid (80%ige Suspension in Paraffinöl) versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann tropft man eine Lösung von 8,0 g (56,3 mmol) Methyljodid in 10 ml Tetrahydrofuran hinzu und erhitzt 6 Stunden unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum abdestilliert und der Rückstand mit Wasser verrieben. Das rote Produkt wird abgesaugt und aus Methanol kristallisiert. Man erhält 5,3 g rote Kristalle (89%) vom Schmelzpunkt 305–308°C. RF = 0,44 (Toluol : Ethanol = 10 : 1).

Beispiel 3

2-(1H-Indol-3-yl)-3-[1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-maleinimid

0,20 g (0,44 mmol) 2-(1H-Indol-3-yl)-3-[1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]maleinsäureanhydrid Hydrochlorid und 10 g Ammoniumacetat werden 30 min. auf 140°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser versetzt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumbicarbonatlösung und danach mit Wasser gut ausgewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der Essigester wird abrotiert, der rote Rückstand mit wenig Wasser verrührt und das ausgefallene rote Produkt abgesaugt. Nach dem Trocknen im Vakuum bei 0,1 Torr/140°C erhält man 0,165 g (91%) rotes Produkt vom Schmelzpunkt ca. 280°C (zers.). RF = 0,16 (Chloroform : Methanol = 10 : 2).

Das als Ausgangsmaterial verwendete 2-(1H-Indol-3-yl)-3-[1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]maleinsäureanhydrid Hydrochlorid wird wie folgt hergestellt:

0,5 g (0,95 mmol) 2-(1-tert.-Butoxycarbonyl-1H-indol-3-yl)-3-[1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-N-methylmaleinimid und 50 ml 10%ige Kaliumhydroxidlösung (Methanol/Wasser 1 + 1) werden 30 min.

unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird vorsichtig mit konz. Salzsäure angesäuert und mit Chloroform extrahiert.

Die organische Phase wird mit Wasser ausgewaschen und zur Trockene eingengt. Der rote Rückstand wird mit wenig Methanol/Toluol verrieben, abgesaugt und bei 80°C getrocknet. Man erhält 0,34 g (79,5%) dunkelrotes Produkt vom Schmelzpunkt 232—234°C (zers.).

Das als Ausgangsmaterial verwendete 2-(1-tert-Butoxycarbonyl-1H-indol-3-yl)-3-[1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-N-methylmaleinimid wird wie folgt hergestellt:

Eine Mischung aus 0,9 g (2,03 mmol) 2-(1-tert-Butoxycarbonyl-1H-indol-3-yl)-3-(1H-indol-3-yl)-N-methylmaleinimid (Tetrahedron 44, 2887, 1988), 0,3 g Kaliumcarbonat und 0,3 g (2,4 mmol) 3-Dimethylaminopropylchlorid in 10 ml Aceton wird 12 Stunden bei Raumtemperatur und 8 Stunden unter Rückfluß gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung in Wasser gegossen und mit Essigester extrahiert. Der rote Extrakt wird eingengt und der Rückstand an Kieselgel (Merck Art. 7734) flash chromatographiert. Als Elutionsmittel wird eine Mischung aus Toluol/Ethanol 10 + 1,5 verwendet. Das gewünschte Produkt wird als rotes Öl erhalten und so in obige Reaktion eingesetzt. Ausbeute 0,8 g (74%). RF = 0,20 (Toluol : Ethanol = 1 : 2).

Beispiel 4

2-(5-Hydroxy-1H-indol-3-yl)-3-(1H-indol-3-yl)maleinimid

0,15 g (0,34 mmol) 2-(5-Benzoyloxy-1H-indol-3-yl)-3-(1H-indol-3-yl)maleinimid und 4,0 g (34 mmol) Pyridinium Hydrochlorid werden unter Stickstoff 1 Stunde auf 150°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung mit Eiswasser verdünnt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser ausgewaschen und zur Trockene eingengt. Der feste Rückstand wird mit wenig Wasser verrührt, abgesaugt und im Vakuum bei 0,1 Torr/80°C getrocknet. Man erhält 85 mg (73%) dunkelrotes Produkt vom Schmelzpunkt 200—205°C. RF = 0,29 (Toluol/Ethanol = 10 : 2).

Beispiel 5

2-(5-Benzoyloxy-1H-indol-3-yl)-3-(1H-indol-3-yl)maleinimid

0,7 g (1,6 mmol) 2-(5-Benzoyloxy-1H-indol-3-yl)-3-(1H-indol-3-yl)maleinsäureanhydrid und 9,5 g Ammoniumacetat werden 30 min. auf 140°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung mit Wasser verrührt, der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, gut mit Wasser ausgewaschen und im Vakuum bei 0,1 Torr/80°C getrocknet. Man erhält 0,54 g (78%) orangefarbenes Produkt vom Schmelzpunkt 308—312°C. RF = 0,29 (Hexan : Ethylacetat = 1 : 1).

Das als Ausgangsmaterial verwendete 2-(5-Benzoyloxy-1H-indol-3-yl)-3-(1H-indol-3-yl)maleinsäureanhydrid wird wie folgt hergestellt:

Eine Lösung von 1,0 g (1,83 mmol) 2-(5-Benzoyloxy-1H-indol-3-yl)-3-(1-tert-butoxycarbonyl-1H-indol-3-yl)-N-methylmaleinimid in 100 ml 10%iger Kaliumhydroxidlösung (Methanol/Wasser 1 + 1) wird 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung vorsichtig mit halbkonz. Salzsäure angesäuert, wobei ein roter Niederschlag ausfällt. Der Niederschlag wird abgesaugt, gut mit Wasser ausgewaschen und an der Luft getrocknet. Man erhält 0,7 g (87%) orangefarbenes Produkt, Schmelzpunkt 236°C. RF = 0,43 (Hexan : Ethylacetat = 1 : 1).

Das als Ausgangsmaterial verwendete 2-(5-Benzoyloxy-1H-indol-3-yl)-3-(1-tert-butoxycarbonyl-1H-indol-3-yl)-N-methylmaleinimid wird wie folgt hergestellt:

Eine Lösung von 20 mmol Ethylmagnesiumbromid in 30 ml Tetrahydrofuran wird mit einer Lösung von 4,46 g (20 mmol) 5-Benzoyloxyindol in 20 ml Tetrahydrofuran versetzt. Man hält die Reaktionsmischung 1 Stunde bei 50°C und tropft dann innerhalb 1 Stunde eine Lösung von 3,0 g (7,4 mmol) 2-Brom-3-[1-tert-butoxycarbonyl-1H-indol-3-yl]-N-methylmaleinimid (Tetrahedron 44, 1988; 2887) in 40 ml Tetrahydrofuran hinzu. Man erhitzt 2 Stunden unter Rückfluß, läßt abkühlen und zersetzt die Reaktionsmischung mit einer gesättigten Lösung von Ammoniumchlorid in Wasser. Man extrahiert die Reaktionsprodukte mit Essigester, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat und engt zur Trockene ein. Der Rückstand wird an Kieselgel (Merck Art. 7734) flash chromatographiert, als Elutionsmittel wird Dichlormethan verwendet. Nach Elution von nicht umgesetztem Ausgangsmaterial wird das gewünschte Produkt durch Einengen der entsprechenden Fraktionen und Verrühren des roten Rückstandes mit wenig Toluol erhalten. Man isoliert 1,3 g (32%) rote Kristalle vom Schmelzpunkt 123°C.

Beispiel 6

2,3-Bis(5-methoxy-1H-indol-3-yl)maleinimid

Eine Lösung von 22 mmol Ethylmagnesiumbromid in 30 ml Tetrahydrofuran wird bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 2,8 g (19 mmol) 5-Methoxyindol in 50 ml Toluol versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Unter Stickstoff tropft man dann eine Lösung von 1,5 g (5,8 mmol) Dibrommaleinimid in 20 ml Tetrahydrofuran/50 ml Toluol hinzu und erhitzt 20 Stunden unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung mit einer gesättigten Lösung von Ammoniumchlorid in Wasser zersetzt, die Produkte werden mit Essigester extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Einengen wird der rote Rückstand mit wenig Methanol verrieben, das ausgefallene rote Produkt wird abgesaugt und im Vakuum

bei 0,1 Torr und 100° C getrocknet. Man erhält 0,9 g (36%) rote Kristalle, Schmelzpunkt 336° C unter Zersetzung. RF = 0,30 (Toluol : Ethanol = 10 : 2).

Beispiel 7

2-(1H-Indol-3-yl)-3-(5,6-methylenedioxy-1H-indol-3-yl)maleinimid

0,8 g (= 2,1 mmol) 2-(1H-Indol-3-yl)-3-(5,6-methylenedioxy-1H-indol-3-yl)-maleinsäureanhydrid werden zusammen mit 20 g Ammoniumacetat 1 h auf 140° C (= Schmelze) erhitzt. Nach dem Abkühlen versetzt man mit 150 ml Wasser und saugt den rotbraunen Niederschlag ab. Zur Reinigung wird an Kieselgel mit CH₂Cl₂ : EtOAc = 3 : 1 als Laufmittel chromatographiert.

Man erhält 0,40 g (= 45% d. Th.) 2-(1H-Indol-3-yl)-3-(5,6-methylenedioxy-1H-indol-3-yl)maleinimid als rote Kristalle vom Schmp. 150° C (Zers.) und RF = 0,4 (CH₂Cl₂ : EtOAc = 3 : 1).

Das als Ausgangsmaterial verwendete 2-(1H-Indol-3-yl)-3-(5,6-methylenedioxy-1H-indol-3-yl)-maleinsäureanhydrid wird wie folgt hergestellt:

4,0 g (= 10,4 mmol) 2-(1H-Indol-3-yl)-3-(5,6-methylenedioxy-1H-indol-3-yl)-N-methylmaleinimid werden zusammen mit einer Lösung von 160 g KOH in 1600 ml Wasser 30 min am Rückfluß erhitzt. Die zuerst rote Suspension geht dabei in eine braune Lösung über. Man läßt abkühlen, säuert mit konz. HCl an und saugt den roten Niederschlag ab.

Man erhält 3,40 g (= 88% d. Th.) 2-(1H-Indol-3-yl)-3-(5,6-methylenedioxy-1H-indol-3-yl)-maleinsäureanhydrid, hellrote Kristalle (aus Methanol) vom Schmp. ≈ 200° C (Zers.) und RF = 0,70 (CH₂Cl₂ : EtOAc = 3 : 1).

Das als Ausgangsmaterial verwendete 2-(1H-Indol-3-yl)-3-(5,6-methylenedioxy-1H-indol-3-yl)-N-methylmaleinimid wird wie folgt hergestellt:

8,06 g (= 50 mmol) 5,6-Methylenedioxyindol werden in 400 ml Toluol gelöst und bei 60° C mit 25 ml einer 2 M Lösung von EtMgBr in THF (Aldrich) versetzt. Nach 1 h bei 60° C tropft man eine Lösung von 8,1 g (= 20 mmol) 2-Brom-3-(1-tert-butyloxycarbonyl-1H-indol-3-yl)-N-methylmaleinimid in 100 ml Toluol hinzu und erhitzt 3 h am Rückfluß. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur hydrolysiert man durch Zugabe von 100 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung. Man trennt die org. Phase ab, schüttelt die wäßrige Phase mit Essigester aus, löst die Rückstände in Essigester, trocknet die vereinigten organischen Phasen, engt ein und chromatographiert den Rückstand an 600 g Kieselgel mit CH₂Cl₂ : EtOAc = 3 : 1 als Laufmittel.

Man isoliert 3,75 g 5,6-Methylenedioxyindol vom Schmp. 104–106° C, 0,55 g 2-Brom-3-(1H-indol-3-yl)-N-methylmaleinimid und 7,27 g (94% d. Th.) von 2-(1H-indol-3-yl)-3-(5,6-methylenedioxy-1H-indol-3-yl)-N-methylmaleinimid als rote Kristalle vom Schmp. 140° C (Zers.) und RF = 0,6 (CH₂Cl₂ : EtOAc = 3 : 1).

Beispiel 8

2-(1H-Indol-3-yl)-3-(5,6-dimethoxy-1H-indol-3-yl)maleinimid

3,0 g (= 7,72 mmol) 2-(1H-indol-3-yl)-3-(5,6-Dimethoxy-1H-indol-3-yl)-maleinsäureanhydrid werden zusammen mit 75 g Ammoniumacetat 1 h auf 140° C erhitzt. Nach dem Abkühlen versetzt man mit 1,5 l Wasser und saugt den dunkelroten Niederschlag ab. Man erhält 2,61 g Rohausbeute. Zur Reinigung werden davon 1,75 g an Kieselgel mit CH₂Cl₂ : EtOAc = 8 : 1 als Laufmittel chromatographiert.

Man erhält 1,20 g 2-(1H-indol-3-yl)-3-(5,6-Dimethoxy-1H-indol-3-yl)maleinimid · 1/2 EtOAc als dunkelrote Kristalle vom Schmp. 120° C (Zers.) und RF = 0,32 (CH₂Cl₂ : EtOAc = 3 : 1). Ausbeute: 54% d. Th.

Das als Ausgangsmaterial verwendete 2-(1H-Indol-3-yl)-3-(5,6-dimethoxy-1H-indol-3-yl)-maleinsäureanhydrid wird wie folgt hergestellt:

10 g (= 25 mmol) 2-(1H-indol-3-yl)-3-(5,6-dimethoxy 1H-indol-3-yl)-N-methylmaleinimid werden in 4000 ml 10%iger KOH 30 min am Rückfluß erhitzt. Die zuerst rote Suspension geht dabei in eine braune Lösung über. Nach dem Abkühlen säuert man mit konz. HCl an und saugt den roten Niederschlag ab. Man erhitzt den Niederschlag in Methanol und filtriert.

Man erhält 8,48 g 2-(1H-Indol-3-yl)-3-(5,6-dimethoxy 1H-indol-3-yl)-maleinsäureanhydrid (= 87,6% d. Th.) als dunkelrote Kristalle vom Schmp. ≈ 320° C (Zers.) und RF = 0,50 (CH₂Cl₂ : EtOAc = 3 : 1).

Das als Ausgangsmaterial verwendete 2-(1H-Indol-3-yl)-3-(5,6-dimethoxy-1H-indol-3-yl)-N-methylmaleinimid wird wie folgt hergestellt:

22,15 g (= 0,125 m) 5,6-Dimethoxyindol werden in 1000 ml Toluol gelöst und bei 40° C mit 62,5 ml einer 2 M Lösung von EtMgBr in THF (Aldrich) versetzt. Nach 1 h bei 60° C tropft man eine Lösung von 20,26 g (= 0,05 m) 2-Brom-3-(1-tert-butyloxycarbonyl-1H-indol-3-yl)-N-methylmaleinimid in 250 ml Toluol hinzu und erhitzt anschließend 3 h am Rückfluß. Nach dem Abkühlen hydrolysiert man durch Zugabe von ges. Ammoniumchlorid-Lösung. Der gebildete rote Niederschlag wird abfiltriert und an Kieselgel mit CH₂Cl₂ : EtOAc = 10 : 1 als Laufmittel chromatographiert.

Man isoliert 6,51 g von 2-(1H-Indol-3-yl)-3-(5,6-dimethoxy-1H-indol-3-yl)-N-methylmaleinimid (= 32% d. Th.) als rote Kristalle vom Schmp. 258° C und RF = 0,44 (CH₂Cl₂ : EtOAc = 3 : 1) und 7,16 g (≈ 35% d. Th.) rote Kristalle der gleichen, aber leicht verunreinigten Verbindung mit dem Schmp. 250–254° C.

Beispiel 9

2,3-Bis-(5,6-methylenedioxy-1H-indol-3-yl)maleinimid

6,44 g (= 40 mmol) 5,6-Methyldioxyindol werden in 300 ml abs. Toluol gelöst und bei 60°C tropfenweise mit 20 ml einer 2 M Lösung von EtMgBr in THF (Aldrich) versetzt. Nach beendeter Zugabe tropft man eine Lösung von 1,7 g (= 6,67 mmol) Dibrommaleinimid in 50 ml Toluol (unter Zusatz der zur Lösung benötigten Minimalmenge an abs. THF) hinzu und erhitzt 18 h am Rückfluß. Nach dem Abkühlen versetzt man mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung, trennt die organische Phase ab, extrahiert die wäßrige Phase 3mal mit Toluol und 1mal mit Essigester. Die vereinigten org. Phasen werden getrocknet, einrotiert und an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: CH₂Cl₂ : EtOAc = 30 : 1).

Man isoliert 1,27 g (= 56% d. Th.) 2-Brom-3-(5,6-methyldioxy-1H-indol-3-yl)maleinimid vom Schmp. \approx 185°C (Zers.) und RF = 0,50 (CH₂Cl₂ : EtOAc = 3 : 1) und 0,63 g (= 22,5% d. Th.) 2,3-Bis(5,6-methyldioxy-1H-indol-3-yl)maleinimid als rote Kristalle vom Schmp. \approx 270°C (Zers.) (aus Propanol) und RF = 0,36 (CH₂Cl₂ : EtOAc = 3 : 1).

Beispiel 10

2-(1H-Indol-3-yl)-3-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)maleinimid

Zu einer Lösung von 19,7 mmol Ethylmagnesiumbromid in 50 ml Tetrahydrofuran tropft man bei Raumtemperatur eine Lösung von 2,8 g (19 mmol) 5-Methoxyindol in 50 ml Toluol. Man rührt 1 h bei Raumtemperatur weiter und tropft sodann unter Stickstoff eine Lösung von 1,5 g (5,1 mmol) 2-Brom-3-(1H-indol-3-yl)maleinimid in 50 ml Toluol hinzu. Man erhitzt 24 h unter Rückfluß, läßt abkühlen und zersetzt die Reaktionsmischung mit einer gesättigten Lösung von Ammoniumchlorid in Wasser. Man extrahiert mit Essigester, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat und engt danach zur Trockene ein. Der tiefrote Rückstand wird an Kieselgel 60 (Merck Art. 7734) flash chromatographiert, als Elutionsmittel dient eine Mischung aus Hexan/Ethylacetat (1 + 1). Nach Elution der nicht umgesetzten Ausgangsprodukte erhält man das gewünschte hellrote Produkt durch Einengen der entsprechenden Fraktionen und Verrühren des roten Rückstandes mit wenig Toluol, Schmelzpunkt 310–314°C unter Zersetzung, RF = 0,30 (Toluol : Ethanol = 10 : 2).

Beispiel 11

2,3-Bis-(1H-indol-3-yl)maleinimid wurde nach Literatur (Tetrahedron 44, 1988, 2887) erhalten.

Beispiel 12

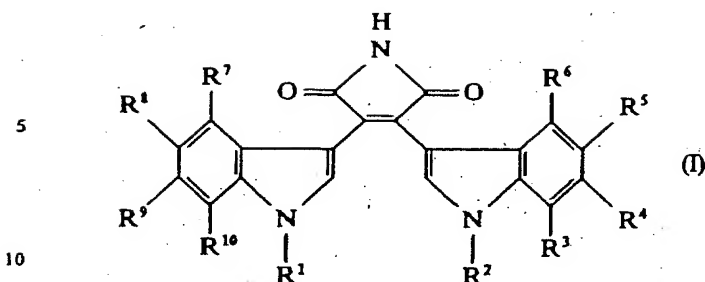
2-(6-Hydroxy-1H-indol-3-yl)-3-(1H-indol-3-yl)maleinimid wurde nach Literatur (Tetrahedron 44, 1988, 2887) erhalten.

Je nach Substitution werden die folgenden Beispiele entsprechend der Beispiele 1 bis 12 hergestellt:

- 2-(5-Benzoyloxy-1H-indol-3-yl)-3-[1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]maleinimid (1.a)
- 2-[5-Benzoyloxy-1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)maleinimid (1.b)
- 2-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)-3-[5-methoxy-1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]maleinimid (1.c)
- 2-(1H-Indol-3-yl)-3-[1-(3-dimethylamino-2-methoxypropyl)-1H-indol-3-yl]maleinimid (1.d)
- 2-(1H-Indol-3-yl)-3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)-1H-indol-3-yl]maleinimid (1.e)
- 2,3-Bis-(5-fluor-1H-indol-3-yl)maleinimid (1.f)
- 2-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)-3-[5-fluor-1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]maleinimid (1.g)
- 2,3-Bis-(5-benzyloxy-1H-indol-3-yl)maleinimid (1.h)
- 2-(5-Benzoyloxy-1H-indol-3-yl)-3-[5-benzyloxy-1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]maleinimid (1.i)
- 2-(5-Benzoyloxy-1-methyl-1H-indol-3-yl)-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)maleinimid (1.j)
- 2-[5-Benzoyloxy-1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)maleinimid (1.k)
- 2,3-Bis-(5-chlor-1H-indol-3-yl)maleinimid (1.l)
- 2-(5-Chlor-1H-indol-3-yl)-3-[5-Chlor-1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]maleinimid (1.m)
- 2,3-Bis-(5-methyl-1H-indol-3-yl)maleinimid (1.n)
- 2-(5-Methyl-1H-indol-3-yl)-3-[5-methyl-1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]maleinimid (1.o)
- 2,3-Bis-(5-brom-1H-indol-3-yl)maleinimid (1.p)
- 2-(5-Brom-1H-indol-3-yl)-3-[5-brom-1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]maleinimid (1.q)

Patentansprüche

1. Bis-(1H-indol-3-yl)maleinimid-Derivate der allgemeinen Formel I,



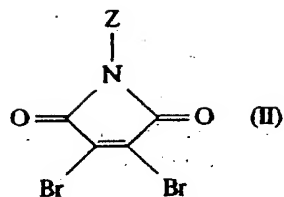
in welcher R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 18 C-Atomen, eine unsubstituierte oder mit bis zu drei C_{1-4} -Alkylgruppen, C_{1-4} -Alkoxygruppen oder Halogenatomen substituierte Benzylgruppe, eine Aminoalkylgruppe mit bis zu 12 C-Atomen, die am Stickstoffatom unsubstituiert oder mono- oder disubstituiert durch Benzyl- oder Alkylreste mit 1 bis 4 C-Atomen ist, oder bei der die Substituenten zusammen mit dem Stickstoffatom einen heterozyklischen Ring mit 3 bis 6 C-Atomen bilden, wobei die Alkylkette durch weitere C_{1-4} -Alkylreste, eine Hydroxygruppe oder eine C_{1-4} -Alkoxygruppe substituiert sein kann, einen Epoxyalkylrest mit bis zu 6 C-Atomen, einen Alkoxy-carbonylalkylrest mit bis zu 6 C-Atomen, einen Rest $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, bei dem R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 C-Atomen oder eine Benzylgruppe stehen, einen Halogenalkyl- oder Hydroxyalkylrest, der gegebenenfalls mit einem Halogenatom substituiert sein kann, oder einen gegebenenfalls mit bis zu drei Hydroxygruppen substituierten Alkoxyalkylrest mit jeweils bis zu 6 C-Atomen, eine Acylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen, oder einen Glycosidrest bedeuten, $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ und R^{10} unabhängig voneinander Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-4} -Acyloxy, Halogen, eine Nitrogruppe, eine unsubstituierte oder durch Benzyl oder Alkylreste mit 1 bis 4 C-Atomen mono- oder disubstituierte Aminogruppe, eine Benzyloxygruppe, eine Hydroxygruppe, eine Aminoalkoxygruppe mit bis zu 12 C-Atomen, die am Stickstoffatom unsubstituiert oder mono- oder disubstituiert durch Benzyl- oder Alkylreste mit 1 bis 4 C-Atomen sein kann oder bei der die Substituenten zusammen mit dem Stickstoffatom einen heterozyklischen Ring mit 3 bis 6 C-Atomen bilden, wobei die Alkylkette durch weitere C_{1-4} -Alkylreste, eine Hydroxygruppe oder eine C_{1-4} -Alkoxygruppe substituiert sein kann, eine Trifluormethylgruppe oder zwei benachbarte Reste zusammen eine Methylendioxygruppe bedeuten, mit der Maßgabe, daß nicht alle Reste R^1 bis R^{10} gleich Wasserstoff sind oder, wenn R^4 bzw. R^4 und R^9 gleich Hydroxyl sind, alle übrigen Reste nicht gleich Wasserstoff sind, und deren pharmakologisch unbedenkliche Salze.

2. Bis-(1H-indol-3-yl)maleinimide der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen R^1 und/oder R^2 Wasserstoff, Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Benzyl-, Acetyl-, Methoxycarbonylmethyl-, 2-Methoxyethyl-, 2-Aminoethyl-, 3-Aminopropyl-, 1-Amino-2-propyl-, 2-Dimethylaminoethyl-, 3-Dimethylamino-1-propyl-, 3-Dimethylamino-2-propyl-, 2-Diethylaminoethyl-, 2-(N-Benzyl-N-methylamino)ethyl-, 3-(N-Benzyl-N-methylamino)propyl-, 3-Dimethylamino-2-hydroxy-1-propyl-, 2-Piperidinoethyl-, 3-Piperidinopropyl-, 2-Pyrrolidinoethyl-, 3-Pyrrolidinopropyl-, 2-Morpholinoethyl-, 3-Morpholinopropyl-, Pyrrolidin-2-ylmethyl-, N-Methyl-pyrrolidin-2-ylmethyl-, Glucosyl-, Rhamnosyl-, Ribosyl-, Deoxyribosyl-, Aminoglycosyl-, 3-Hydroxypropyl-, 2-Carboxyethyl-, 2-Dimethylaminoethylcarbonyl-, Dimethylaminomethylcarbonyl-, 2-Hydroxyethoxymethyl-, (2-Hydroxy-1-hydroxymethyl) ethoxymethyl- oder (3-Hydroxy-1-hydroxymethyl)propoxymethylgruppen bedeuten und R^5 und/oder R^6 Wasserstoff, Chlor, Brom, Fluor oder Trifluormethyl-, Methyl-, Ethyl-, Hydroxy-, Benzyloxy-, Methoxy-, 2-Aminoethoxy-, 3-Aminopropoxy-, 1-Amino-2-propoxy-, 2-Dimethylaminoethoxy-, 3-Dimethylamino-1-propoxy-, 3-Dimethylamino-2-propoxy-, 2-Diethylaminoethoxy-, 2-[N-Benzyl-N-methylamino]ethoxy-, 3-[N-Benzyl-N-methylamino]propoxy-, 3-Dimethylamino-2-hydroxy-1-propoxy-, 2-Piperidinoethoxy-, 3-Piperidinopropoxy-, 2-Pyrrolidinoethoxy-, 3-Pyrrolidinopropoxy-, 2-Morpholinoethoxy-, 3-Morpholinopropoxy-, 2-Piperazinoethyl-, 3-Piperazinopropyl-, Pyrrolidin-2-ylmethoxy- oder N-Methylpyrrolidin-2-ylmethoxygruppen oder R^4 und R^5 und/oder R^8 und R^9 zusammen eine Methylendioxygruppe darstellen.

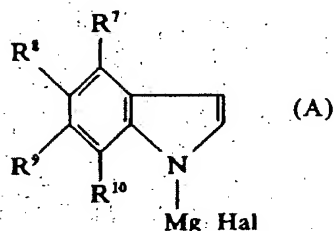
3. Verbindungen der Formel I, in welcher R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen, eine Aminoalkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen in der Alkylgruppe, die an der Alkylgruppe durch Alkoxygruppen mit 1 bis 4 C-Atomen substituiert sein kann, und die am Stickstoffatom unsubstituiert oder mono- oder disubstituiert durch Alkylreste mit 1 bis 4 C-Atomen sein kann, bedeuten, R^3, R^6, R^7 und R^{10} Wasserstoff bedeuten und R^4, R^5, R^8 und R^9 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, Halogen, eine Benzyloxygruppe, eine Hydroxygruppe, eine Aminoalkoxygruppe mit 1 bis 4 C-Atomen in der Alkylgruppe, die an der Alkylgruppe durch Alkoxygruppen mit 1 bis 4 C-Atomen substituiert sein kann, und die am Stickstoffatom unsubstituiert oder mono- oder disubstituiert durch Alkylreste mit 1 bis 4 C-Atomen sein kann, bedeuten oder zwei benachbarte Reste R^4, R^5, R^8 und R^9 bedeuten zusammen eine Methylendioxygruppe.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man entweder

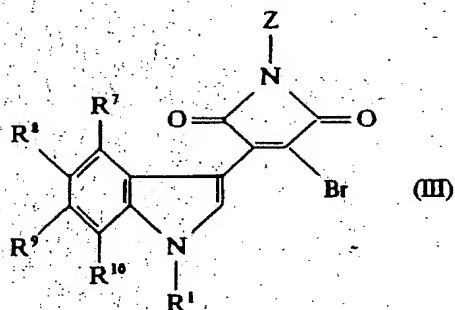
A) ein Dibrommaleinimid der allgemeinen Formel II,



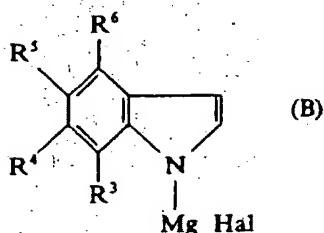
in welcher Z eine geeignete abspaltbare Schutzgruppe ist, mit einem Indol-Grignardreagenz der allgemeinen Formel A,



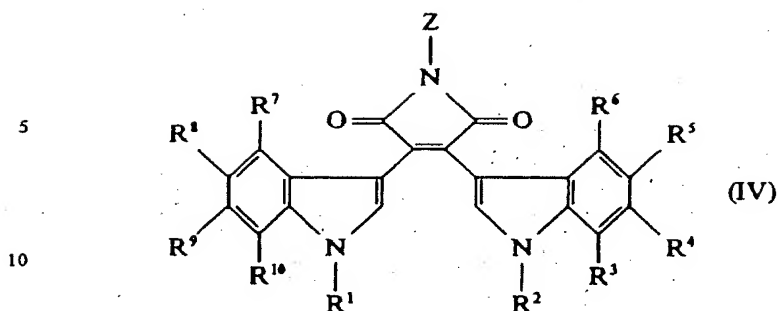
in welcher R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ die oben genannte Bedeutung haben, nicht jedoch Hydroxy oder Acyloxy sind, nach an sich bekannten Methoden umgesetzt, und das erhaltene Produkt der allgemeinen Formel III,



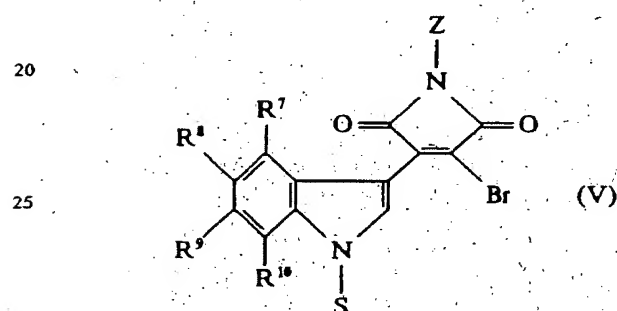
bei der R¹ Wasserstoff bedeutet, gegebenenfalls am Indolstickstoff mit einem Alkylierungsmittel R¹-X, wobei R¹ mit Ausnahme von Wasserstoff die oben genannten Bedeutungen hat, nicht jedoch funktionelle Gruppen enthält, die die nachfolgenden Umsetzungen stören würden, und X für eine leicht austretende Gruppe wie Chlor oder Brom steht, in an sich bekannter Weise alkyliert, wobei ein Produkt der allgemeinen Formel III erhalten wird, bei dem R¹ verschieden von Wasserstoff ist, und anschließend Produkt III mit einem Indolgrignardreagenz der allgemeinen Formel (B),



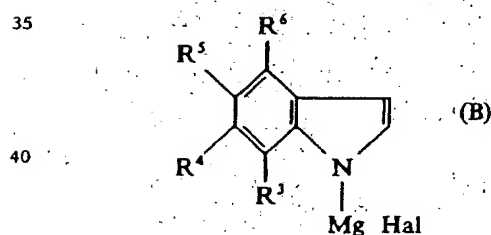
in welcher R³, R⁴, R⁵ und R⁶ die oben genannte Bedeutung haben, nicht jedoch Hydroxy oder Acyloxy sind, umgesetzt und gegebenenfalls anschließend mit einem Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel R²-X, in der R² mit Ausnahme von Wasserstoff und X die oben genannten Bedeutungen haben, alkyliert zu einem Produkt der allgemeinen Formel IV,



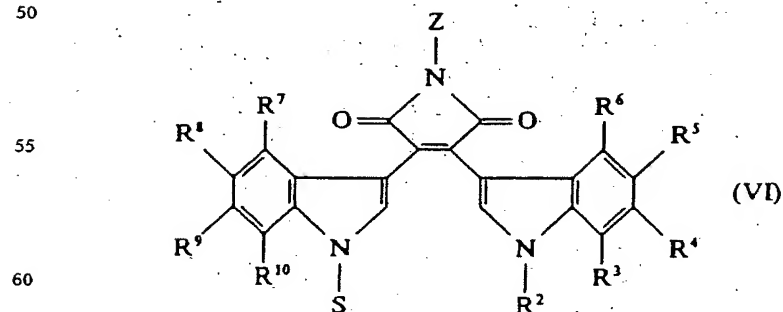
15 wonach man die substituierte Imidgruppe in die unsubstituierte Imidgruppe der Verbindung der allgemeinen Formel I überführt, oder
B) ein Produkt der allgemeinen Formel V



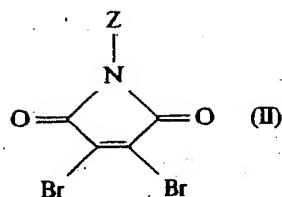
30 bei der S und Z eine geeignete absplaltbare Schutzgruppe bedeuten, mit einem Indolgrignardreagenz der allgemeinen Formel (B)



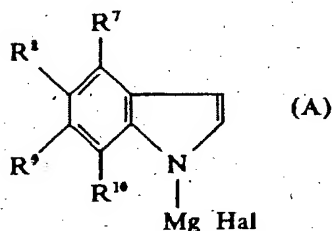
45 in welcher R³, R⁴, R⁵ und R⁶ die oben genannte Bedeutung haben, nicht jedoch Hydroxy oder Acyloxy sind, umgesetzt und gegebenenfalls anschließend mit einem Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel R²-X, in der R² mit Ausnahme von Wasserstoff und X die oben genannte Bedeutung haben, alkyliert zu einem Produkt der allgemeinen Formel VI



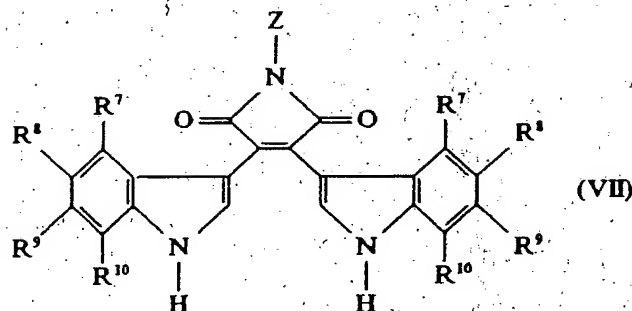
65 wonach man die geschützte Indolgruppe in die freie Indolgruppe und die substituierte Imidgruppe in die unsubstituierte Imidgruppe der Verbindung der allgemeinen Formel I überführt, wobei R¹ für Wasserstoff steht, und R² bis R¹⁰ die oben genannte Bedeutung haben, oder
C) ein Dibrommaleinimid der allgemeinen Formel II



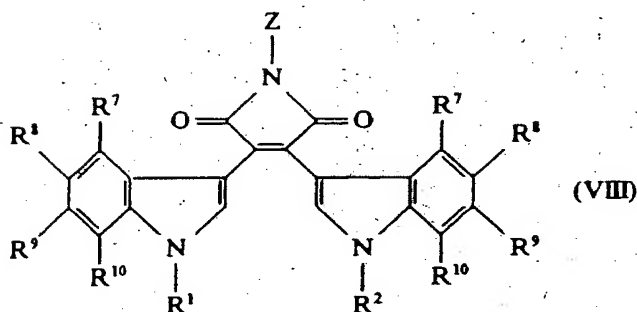
in welcher Z eine geeignete absplaltbare Schutzgruppe ist, mit einem Überschuß an Indolgrignardrea-
genz der allgemeinen Formel (A)



in welcher R7, R8, R9 und R10 die oben genannte Bedeutung haben, nicht jedoch Hydroxy oder Acyloxy
sind, umgesetzt und das erhaltene Produkt der allgemeinen Formel VII



gegebenenfalls am Indolstickstoff mit einem Alkylierungsmittel R1-X, wobei R1 mit Ausnahme von
Wasserstoff die oben genannten Bedeutungen hat und X für eine leicht austretende Gruppe wie Chlor
oder Brom steht, alkyliert, wobei ein Produkt der allgemeinen Formel VIII



erhalten wird, bei der R1 verschieden von Wasserstoff und R2 gleich Wasserstoff und R7 bis R10 eine der
oben genannten Bedeutungen besitzen, nicht jedoch für Hydroxy oder Acyloxy stehen.

5. Arzneimittel enthaltend Bis-(1H-indol-3-yl)maleinimid-Derivate der allgemeinen Formel I, gemäß An-
spruch I, in welcher R1 und R2 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, eine geradkettige oder
verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 18 C-Atomen, eine unsubstituierte oder mit bis zu drei C1-4-Alkylgrup-
pen, C1-4-Alkoxygruppen oder Halogenatomen substituierte Benzylgruppe, eine Aminoalkylgruppe mit
bis zu 12 C-Atomen, die am Stickstoffatom unsubstituiert oder mono- oder disubstituiert durch Benzyl- oder
Alkylreste mit 1 bis 4 C-Atomen ist, oder bei der die Substituenten zusammen mit dem Stickstoffatom einen
heterozyklischen Ring mit 3 bis 6 C-Atomen bilden, wobei die Alkylkette durch weitere C1-4-Alkylreste,
eine Hydroxygruppe oder eine C1-4-Alkoxygruppe substituiert sein kann, einen Epoxyalkylrest mit bis zu 6
C-Atomen, einen Alkoxy-carbonylalkylrest mit bis zu 6 C-Atomen, einen Rest -CH2-CO-NR11R12, bei

dem R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 C-Atomen oder eine Benzylgruppe stehen, einen Halogenalkyl- oder Hydroxyalkylrest, der gegebenenfalls mit einem Halogenatom substituiert sein kann, oder einen gegebenenfalls mit bis zu drei Hydroxygruppen substituierten Alkoxyalkylrest mit jeweils bis zu 6 C-Atomen, eine Acylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen, oder einen Glycosidrest bedeuten, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Acyloxy, Halogen, eine Nitrogruppe, eine unsubstituierte oder durch Benzyl oder Alkylreste mit 1 bis 4 C-Atomen mono- oder disubstituierte Aminogruppe, eine Benzyloxygruppe, eine Hydroxygruppe, eine Aminoalkoxygruppe mit bis zu 12 C-Atomen, die am Stickstoffatom unsubstituiert oder mono- oder disubstituiert durch Benzyl- oder Alkylreste mit 1 bis 4 C-Atomen sein kann oder bei der die Substituenten zusammen mit dem Stickstoffatom einen heterozyklischen Ring mit 3 bis 6 C-Atomen bilden, wobei die Alkylkette durch weitere C₁₋₄-Alkylreste, eine Hydroxygruppe oder eine C₁₋₄-Alkoxygruppe substituiert sein kann, eine Trifluormethylgruppe oder zwei benachbarte Reste zusammen eine Methylendioxygruppe bedeuten, und deren pharmakologisch unbedenkliche Salze.

6. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 5 zur Behandlung von Herz- und Gefäßkrankheiten wie Thrombosen, Arteriosklerose, Hypertension, von Entzündungsprozessen, Allergien, Krebs und bestimmten degenerativen Schäden des Zentralnervensystems sowie von Krankheiten des Immunsystems.

7. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 5 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz- und Gefäßkrankheiten wie Thrombosen, Arteriosklerosen, Hypertension, von Entzündungsprozessen, Allergien, Krebs und bestimmten degenerativen Schäden des Zentralnervensystems sowie von Krankheiten des Immunsystems.